

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 10 536.7

**Anmeldetag:** 5. März 2002

**Anmelder/Inhaber:** Universitätsklinikum Charité Medizinische Fakultät  
der Humboldt-Universität Akademische Verwaltung-  
Forschung, Berlin/DE

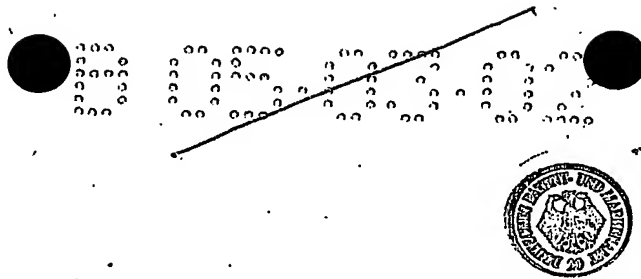
**Bezeichnung:** Mittel zur präventiven antiinfektiven Therapie nach  
akutem Schlaganfall

**IPC:** A 61 K31/43

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der  
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. März 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

Hiebinger



Belegexemplar  
darf nicht geändert werden

7

## Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Mittel zur präventiven Therapie nach akutem Schlaganfall, insbesondere mit dem Ziel, Infektionen nach dem Schlaganfall zu verhindern. Bei den erfindungsgemäß in pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzten Mitteln handelt es sich um Antiinfektiva, vor allem Antibiotika - insbesondere um Moxifloxacin - die zur Prävention und Behandlung von Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis beim Menschen eingesetzt werden.

## Mittel zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall

### 5 Beschreibung

Die Erfindung betrifft Mittel zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall, mit dem Ziel, Infektionen nach dem Schlaganfall zu verhindern. Infektionen sind schwere Komplikationen, die regelhaft in der frühen Phase nach

10 akutem Schlaganfall auftreten und einen prognostisch negativen Einfluss haben. Bei den erfindungsgemäß in pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzten Mitteln handelt es sich um Antiinfektiva, vor allem Antibiotika, die zur Prävention und Behandlung von Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis beim Menschen eingesetzt werden.

15 Der akute Schlaganfallpatient ist neben den direkten Folgen des Schlaganfalls, die von transitorische über permanente neurologische Ausfälle bis zum Tod infolge Hirndrucks reichen können, insbesondere in der Akut- und frühen Remissionsphase vor allem durch Infektionen gefährdet. Infektionen und insbesondere Pneumonien

20 stellen die Hauptursache für die Mortalität beim Schlaganfall dar (Henon et al. 1995, Literaturverzeichnis hinter den Beispielen). So entwickeln 21-65% der akuten Schlaganfallpatienten Infektionen und 10-22% Pneumonien (Davenport et al. 1996, Castillo et al. 1998, Johnston et al. 1998, Grau et al. 1999, Georgilis et al. 1999, Langhorne et al. 2000). Im Vergleich mit der Inzidenz nosokomialer Infektionen, die

25 bei durchschnittlich 7-10% aller Patienten auftreten (Bucher 2000) und unter postoperativen Patienten bei 3% liegen (Smyth & Emmerson 2000), wird die sehr hohe Infektionsrate bei akuten Schlaganfallpatienten besonders deutlich. In einer systematischen Untersuchung konnte aufgezeigt werden, dass am ersten und zweiten Tag nach dem Infarkt die Gefahr für eine Infektion am höchsten ist (Grau et

30 al. 1999).

Moxifloxacin gehört zur Klasse der Fluorochinolone und enthält den Wirkstoff 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]-pyridin-6-yl]-4-oxochinolin-3-carbon-säure, bislang vor allem eingesetzt zur Behandlung von Atemwegsinfektionen (Zhanel et al. 2002).

Mezlocillin gehört zur Klasse der Acylaminopenicilline und enthält den Wirkstoff

*(2S,5R,6R)-3,3-Dimethyl-6-((R)-2-[3-(methylsulfonyl)-2-oxo-1-imidazolidincarboxamido]-2-phenylacetamido)-7-oxo-4-thia-1-*

5 *azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure.*

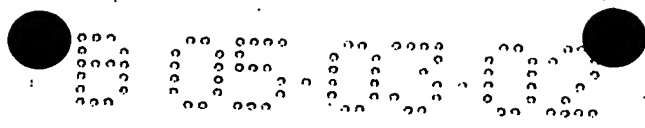
Sulbactam gehört zur Klasse der  $\beta$ -Laktamasehemmer und enthält den Wirkstoff  
*(2S,5R)-3,3-Dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4,4-dioxid.*

10 Mezlocillin und Sulbactam werden bislang vor allem zur Behandlung von systemischen oder lokalen (Misch-) Infektionen sowie zur perioperativen Kurzzeitprophylaxe eingesetzt (Wright 1999).

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, der medizinischen Praxis Mittel zur Verfügung zu stellen, die zur präventiven Therapie nach akutem Schlaganfall  
15 geeignet sind. Die Aufgabe wurde durch den Einsatz von Antiinfektiva gelöst. Es sind erfindungsgemäß Mittel zur präventiven Therapie nach akutem Schlaganfall entwickelt worden, die als wirksame Komponenten Antiinfektiva zur Prävention und Therapie von Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis enthalten, vor allem aus den Klassen der Cephalosporine und / oder Penicilline, Tetracycline,  
20 Aminoglykoside, Lincosamine, Glykopeptidantibiotika, Makrolide, Carbapeneme, Oxazolidinone, Streptogramine, Linezolid sowie der Fluorochinolone - und hier insbesondere Moxifloxacin - in pharmazeutischen Zubereitungen enthalten.

Es hat sich überraschenderweise herausgestellt, dass eine frühe präventive Antiinfektiva-Therapie (innerhalb der ersten 0 bis 7 Tage) zu einer Senkung der  
25 Letalität und Morbidität beim akuten Schlaganfall führt.

Erfindungsgemäß ist in einem allgemein anerkannten Tiermodell des Schlagfalls (Maus; Okklusion der A. cerebri media (MCAO) – Hata et al. 1998) eine früh einsetzende (innerhalb der ersten 12 Stunden ) und langanhaltende schwere Immunsuppression erkannt worden. Die Immunsuppression zeigt sich auf zellulärer  
30 Ebene einerseits in Form einer Lymphopenie der T-, B- und NK-Zellen sowie andererseits in Funktionsdefiziten der Monozyten und Lymphozyten. Im Verlauf von 2 bis 4 Tagen nach dem Schlaganfall kommt es spontan zu einer schweren Infektion bei den Tieren. Es handelt sich hierbei um eine bakterielle (E.coli) Sepsis und Pneumonie, die bei ca. 60% der Tiere letal endet. Durch eine frühe präventive



Antiiinfektivagabe (mit Moxifloxacin innerhalb der ersten 24 h) wird die Letalität drastisch gesenkt.

Die präventive Therapie mit Antiiinfektiva (z.B. Moxifloxacin) innerhalb der ersten 7

Tage nach Erkrankungsbeginn stellt einen neuartigen Therapieansatz in der

Behandlung von Schlaganfallpatienten dar, der geeignet ist, Letalität und Morbidität

dieser Erkrankung zu senken. Insbesondere wird dadurch ein effektiver

Therapieansatz für die Verhinderung der häufigen Infektions-Komplikationen zur

Verfügung gestellt. Diese Komplikationen führen zu einem verzögerten akut-

stationären Verlauf und verhindern damit die notwendige und effektive

Frührehabilitation. Diese Komplikationen bedingen zu einem großen Teil die relativ

hohe Letalität nach akutem Schlaganfall (Henon et al. 1995). Diese Komplikationen

bedingen des weiteren Fieber - einem unabhängigen Risikofaktor für einen

ungünstigen Verlauf nach akutem Schlaganfall (Castillo et al. 1998). Die Behandlung

dieser Komplikationen vermindert daher Letalität und Morbidität nach akutem

Schlaganfall.

Patienten mit einem akuten Schlaganfall werden innerhalb von 24 Stunden nach

Beginn der Symptomatik erfindungsgemäß mit einem Antibiotikum (Moxifloxacin)

oder mehreren Antiiinfektiva präventiv behandelt und so vor Infektionen (wie z.B.

Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis) geschützt. Damit wird die direkte

und indirekte Letalität und Morbidität vermindert. Die präventive Antiiinfektivatherapie

soll über 1-7 Tage erfolgen, je nach im Einzelfall durchzuführender klinischer Studie.

Das Wesen der Erfindung liegt in der Verwendung bekannter Mittel zu einem neuen

Zweck und in einer Kombination bekannter Elemente - den Antiiinfektiva / Antibiotika

- und einer neuen Wirkung - ihrem Einsatz zur Beeinflussung von Infektions-

Komplikationen durch eine frühe präventive Antiiinfektiva-Therapie nach akutem

Schlaganfall - die in ihrer neuen Gesamtwirkung einen Vorteil und den erstrebten

Erfolg ergeben, der darin liegt, dass nunmehr Mittel zur präventiven Therapie zur

Verfügung stehen, die zu einer Senkung der Letalität und Morbidität beim akuten

Schlaganfall führen.

Die Erfindung richtet sich ferner auf die Verwendung von Antiiinfektiva / Antibiotika

zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall sowie zur

Herstellung von Mitteln und / oder pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven

antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall.

Dazu gehört ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur präventiven Therapie von Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis nach akutem Schlaganfall.

Unter einer frühen präventiven Antiinfektiva-Therapie nach akutem Schlaganfall wird verstanden, dass die Behandlung innerhalb von 72 Stunden nach dem Schlaganfall einsetzt.

Die Erfindung soll anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden, ohne auf diese Beispiele beschränkt zu sein.

## Ausführungsbeispiele

### Beispiel 1: Mausmodell der zerebralen Ischämie

Nach dem Mausmodell der zerebralen Ischämie wurden Mäuse MCAO-operiert, wobei die A.cerebri media für ca. 60 min verschlossen wird und ein für das Modell typischer zerebraler Infarkt entsteht. Als Kontrolle dient die sogenannte Sham-Operation, bei der die Tiere gleichfalls MCAO-operiert werden, die A.cerebri media jedoch nur für ca. 1 min verschlossen wird. Ansonsten sind beide Paradigmen identisch. Damit kann der perioperative Stress als systematischer Fehler für die folgenden Ergebnisse als sicher ausgeschlossen gelten.

Figur 1 zeigt, dass die Mäuse 3 Tage nach Schlaganfall eine Bakteriämie und eine Pneumonie mit einer bakteriellen Infektionslast (mehr als 95% Escherichia coli) von  $2 \cdot 10^4$  bzw.  $4 \cdot 10^6$  Kolonie-formenden Einheiten/ml (CFU/ml) haben. Im Gegensatz dazu wird keine Infektion in den Kontrolltieren (Sham-operiert) gefunden.

Die Schlaganfalltiere entwickeln innerhalb der ersten 12 Stunden (h) nach dem Schlaganfall Fieber und beginnen nach weiteren 12 h eine hypotherme Körpertemperatur zu bekommen (Figur 2, Vektor-Gruppe). Im weiteren Verlauf entwickelt sich aus der Bakteriämie/Pneumonie das Bild einer Sepsis, an der die Tiere nach 4-6 Tagen versterben (Figur 3, Vektor-Gruppe).

### Beispiel 2: Einsatz eines Antiinfektivums

Durch eine präventive Therapie mit Hilfe des Antiinfektivums Mezlocillin plus Sulbactam wurden mittels eines sehr frühen – 0 bis 12 h nach akutem Schlaganfall -

Behandlungsschemas sowohl die Infektionen (Daten nicht gezeigt) verhindert als auch Fieber/Hyperthermie und insbesondere Letalität nach Schlaganfall signifikant reduziert.

#### 5 Beispiel 3: Einsatz von Mezlocillin plus Sulbactam

Durch eine präventive Therapie in Anlehnung an Beispiel 2 unter Einsatz von Mezlocillin plus Sulbactam wurden mittels eines späteren – 12 bis 24 h nach akutem Schlaganfall - Behandlungsschemas sowohl die Infektionen verhindert (Daten nicht gezeigt) als auch Fieber/Hyperthermie und insbesondere Letalität nach Schlaganfall signifikant reduziert.

#### Beispiel 4: Einsatz von Moxifloxacin

Durch eine präventive Therapie mit Moxifloxacin wurden durch ein sehr frühes (0-12 h nach akutem Schlaganfall) als auch in einem etwas späteren (12-24 h nach akutem Schlaganfall) Behandlungsschema sowohl die Infektionen (Pneumonie, Sepsis) verhindert als auch Fieber/Hyperthermie und insbesondere Letalität nach Schlaganfall signifikant reduziert (Figur 2 und 3).

#### 20 Legende zu den Figuren

Figur 1: Bakteriämie und Pneumonie 3 Tage nach experimentellem Schlaganfall

Figur 2: Hyper- und Hypothermie nach experimentellem Schlaganfall und deren effektive Verhinderung durch eine frühe präventive Therapie mittels eines Antiinfektivums

Figur 3: Letalität nach experimentellem Schlaganfall und deren effektive Verhinderung durch eine frühe präventive Therapie mittels eines Antiinfektivums

## Literaturverzeichnis

Bucher A (2000). Hand hygiene-is hand disinfection the best solution. *Tidsskr Nor Laegeforen* 120:472-5

- 5 Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M (1998). Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 29:2455-2460.

Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP (1996). Complications after acute stroke. *Stroke* 27(3):415-20

- 10 Georgilis K, Plomaritoglou A, Dafni U, Bassiakos Y, Vemmos K (1999). Aetiology of fever in patients with acute stroke. *J Intern Med* 246:203-9

Grau AJ, Buggle F, Schnitzler P, Spiel M, Lichy C, Hacke W (1999). Fever and infection early after ischemic stroke. *J Neurol Sci* 171:115-20

- 15 Hata R, Mies G, Wiessner C, Fritze K, Hesselbarth D, Brinker G, Hossmann KA (1998). A reproducible model of middle cerebral artery occlusion in mice: hemodynamic, biochemical, and magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 18(4):367-75

Henon H, Godefroy O, Leys D, Mounier-Vehier F, Lucas C, Rondepierre P, Duhamel A, Pruvo JP. Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke* 1995 Mar;26(3):392-8

- 20 Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, Faught RE Jr, Haley EC Jr (1998). Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke* 29(2):447-53

Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G (2000). Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 31:1223-

9

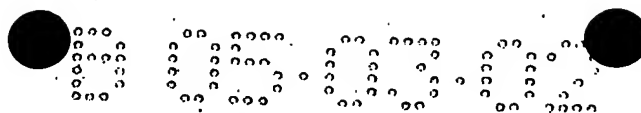
- 25 Smyth ET, Emmerson AM (2000). Surgical site infection surveillance. *J Hosp Infect* 45(3):173-84

Wright AJ (1999). The penicillins. *Mayo Clin Proc* 1999 Mar;74(3):290-307

Zhanet GG, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin AS, Embil J, Smith H, Hoban DJ (2002). A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Drugs* 62(1):13-59

30

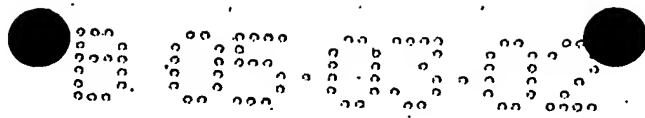




**Belegexemplar**  
Darf nicht geändert werden

## Patentansprüche

1. Mittel zur präventiven Therapie nach akutem Schlaganfall, dadurch gekennzeichnet, dass sie als wirksame Komponente mindestens ein Antiinfektivum enthalten.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Antiinfektiva Antibiotika in pharmazeutischen Zubereitungen enthalten.
3. Mittel nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie Antibiotika aus den Klassen der Cephalosporine, Penicilline, Tetrazykline, Aminoglykoside, Lincosamine, Glykopeptidantibiotika, Makrolide, Carbapeneme, Oxazolidinone, Streptogramine, Linezolid und / oder der Fluorochinolone enthalten.
4. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Antiinfektivum / Antibiotikum / Fluorochinolon das Moxifloxacin (*1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxochinolin-3-carbon-säure*) enthalten.
5. Verwendung der Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Mitteln und / oder pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall.
6. Verwendung der Antiinfektiva nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von Mitteln und / oder pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall.
7. Verwendung nach Anspruch 5 zum Schutz vor Infektionen - Pneumonien, Harnwegsinfektionen und / oder Sepsis - nach akutem Schlaganfall.
8. Verwendung nach den Ansprüchen 5 und 7 zur Verminderung der direkten und indirekten Letalität und Morbidität nach akutem Schlaganfall.

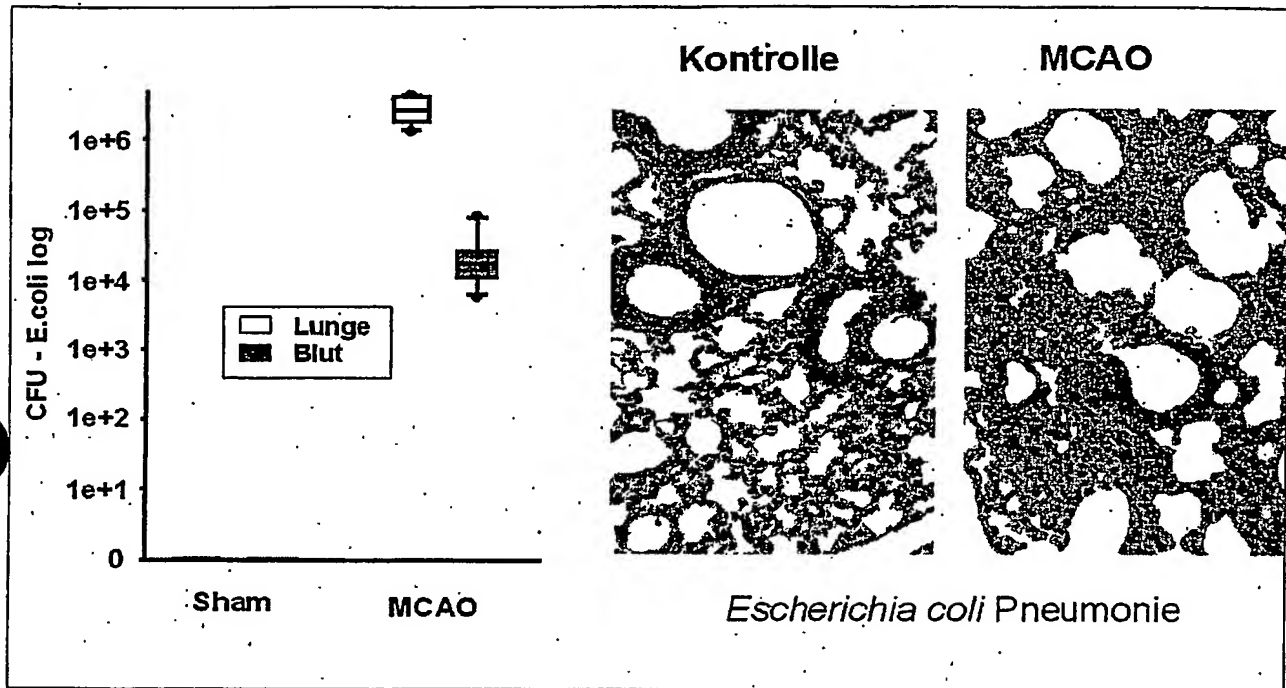


9. Verwendung nach den Ansprüchen 5, 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung innerhalb von 72 Stunden nach dem Schlaganfall einsetzt.

10. Verwendung der Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 4 zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall.

Figur 1

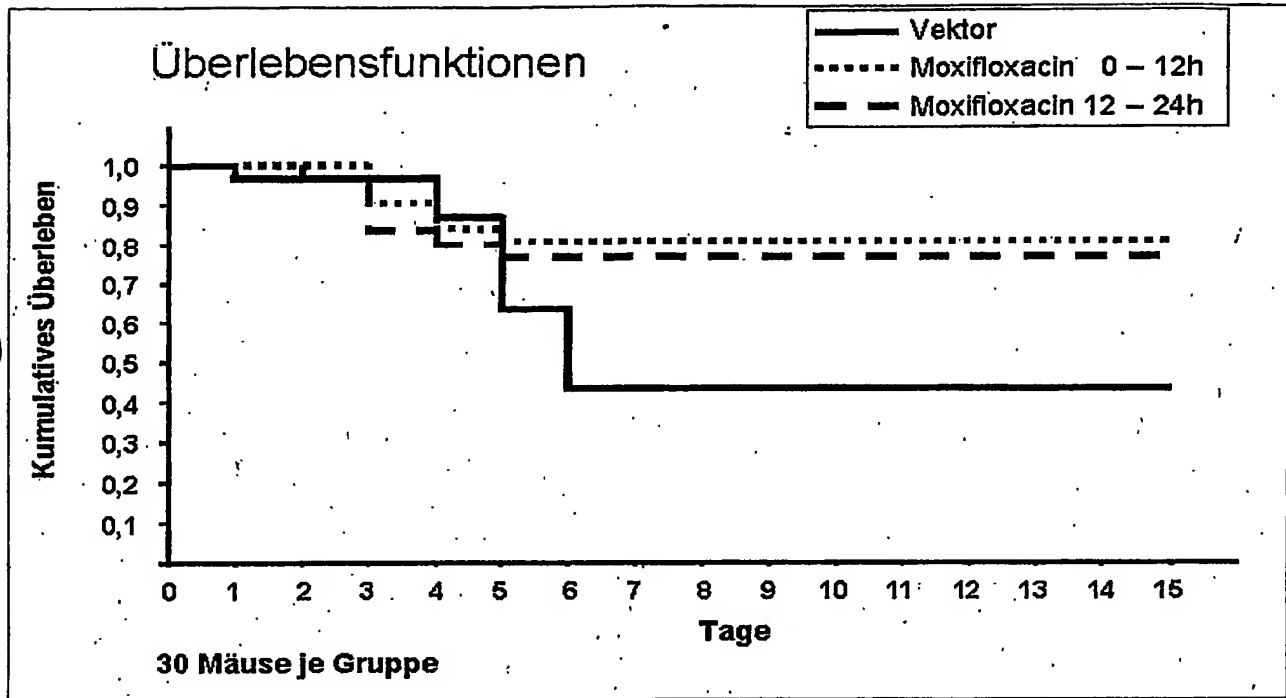
1 / 3



Time (h/d)	Vektor (°C)	Moxifloxacin 0-12h (°C)	Moxifloxacin 12-24h (°C)
pre	37.5	37.5	37.5
2h	37.0	37.5	37.5
4h	37.5	37.7	37.7
6h	37.7	37.8	37.8
8h	38.2	38.3	38.3
10h	38.7	38.8	38.8
12h	38.7	38.7	38.7
14h	38.9	38.3	38.3
16h	38.9	37.7	37.7
18h	39.0	37.8	37.8
20h	38.9	37.5	37.5
24h	38.9	37.6	37.6
36h	34.8	37.6	37.6
2d	34.9	37.6	37.6
3d	34.9	37.6	37.6
4d	32.0	37.6	37.6
5d	32.1	37.6	37.6
6d	33.5	37.6	37.6
7d	35.7	37.6	37.6
8d	37.6	37.6	37.6
9d	37.5	37.6	37.6
10d	37.6	37.6	37.6
11d	37.6	37.6	37.6
12d	37.6	37.6	37.6
13d	37.6	37.6	37.6
14d	37.5	37.6	37.6

Figur 3

3 / 3



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**